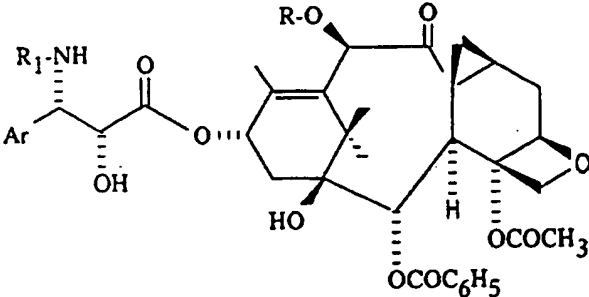


PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION I

(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : C07D 305/14, A61K 31/335	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/13654 (43) Date de publication internationale: 23 juin 1994 (23.06.94)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/01201 (22) Date de dépôt international: 7 décembre 1993 (07.12.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/14813 9 décembre 1992 (09.12.92) FR (71) Déposant: RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs: BOUCHARD, Hervé; 114, avenue Danielle-Casanova, F-94200 Ivry-sur-Seine (FR). BOURZAT, Jean-Dominique; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERÇON, Alain; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). (74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).		(81) Etats désignés: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avec revendications modifiées.
(54) Title: NOVEL TAXOIDS, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME		
(54) Titre: NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT		
<div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div>		
(57) Abstract		
<p>Novel taxoids of general formula (I), the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing same. In general formula (I), Ar is an aryl radical; R is a hydrogen atom or an acetyl, alkoxyacetyl or alkyl radical; R<sub>1</sub> is a benzoyl radical or a radical of formula R<sub>2</sub>-O-CO- wherein R<sub>2</sub> is an optionally substituted alkyl radical, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, phenyl or heterocyclyl. The novel products of general formula (I) have remarkable antitumour activity.</p>		
(57) Abrégé		
<p>Nouveaux taxoïdes de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I), Ar représente un radical aryle, R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle, R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical de formule R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle. Les nouveaux produits de formule générale (I) présentent une activité antitumorale remarquable.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

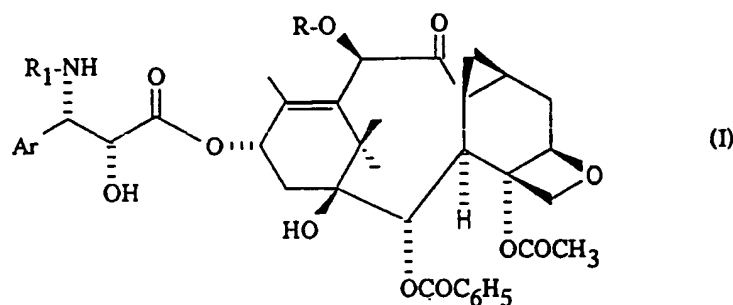
# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

NOUVEAUX TAXOIDES, LEUR PREPARATION ET LES  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



5 leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Dans la formule générale (I),

Ar représente un radical aryle,

R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle,

R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub>

10 représente :

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 11 atomes de carbone, ces  
15 radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6  
20 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes  
25 ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

5 étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence Ar représente un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyl, carbamoyl, dialcoylcarbamoyl, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles, ou bien Ar représente un radical hétérocyclique aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyl dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyl, alcoylcarbamoyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoyl dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyl dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

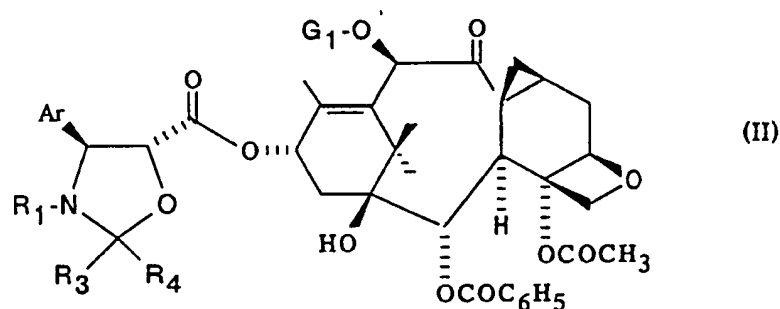
Plus particulièrement, Ar représente un radical phényle, thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3 éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles,

alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino et trifluorométhyle.

Plus particulièrement encore, Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome de chlore ou de fluor, ou par un radical alcoyle (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino) ou alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3.

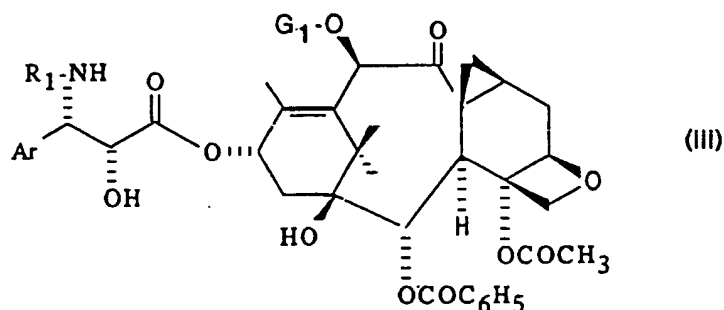
D'un intérêt encore plus particulier sont les produits de formule générale (I) dans laquelle Ar représente un radical phényle et R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou tert.butoxycarbonyle.

Selon la présente invention, les nouveaux taxoïdes de formule générale (I) peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale :



dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme précédemment et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R<sub>3</sub> représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, et G<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, en opérant, selon les significations de R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, de la manière suivante :

1) lorsque  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical aryle éventuellement substitué et  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, le produit de formule générale (II) est traité en milieu acide pour obtenir un produit de formule générale :



5

dans laquelle Ar,  $R_1$  et  $G_1$  sont définis comme précédemment, dont le radical  $G_1$  est, si nécessaire, remplacé par un atome d'hydrogène.

La déprotection de la chaîne latérale du produit de formule générale (II) peut être effectuée en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique), utilisé seul ou en mélange, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools (méthanol, éthanol, isopropanol), les éthers (tétrahydrofurane, éther diisopropylique, méthyl t.butyléther), les esters (acétate d'éthyle, acétate d'isopropyle, acétate de n.butyle), les hydrocarbures aliphatiques (pentane, hexane, heptane), les hydrocarbures aliphatiques halogénés (dichlorométhane, dichloro-1,2 éthane), les hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylènes) et les nitriles (acétonitrile) à une température comprise entre - 10 et 60°C, de préférence entre 15 et 30°C. L'acide peut être utilisé en quantité catalytique, stoechiométrique ou en excès.

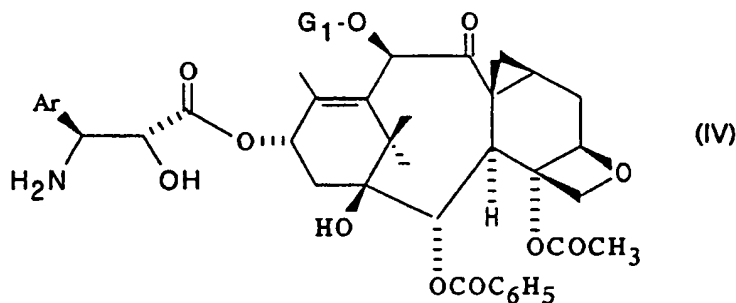
La déprotection peut aussi être réalisée dans des conditions oxydantes en utilisant par exemple le nitrate d'ammonium et de cérium IV dans un mélange acétonitrile-eau ou la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone-1,4 dans l'eau.

La déprotection peut être également réalisée dans des conditions réductrices, par exemple par hydrogénéolyse en présence d'un catalyseur.

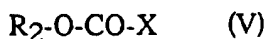
Lorsque  $G_1$  représente un groupement protecteur, celui-ci est de préférence un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyl, dont le remplacement par un atome d'hydrogène est effectué par le zinc, éventuellement associé au cuivre, en présence d'acide acétique à une température

comprise entre 20 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou dans un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre, ou bien, lorsque  $G_1$  représente un radical alcoxy-carbonyle, son remplacement éventuel par un atome d'hydrogène s'effectue par traitement en milieu alcalin ou par action d'un halogénure de zinc dans des conditions qui ne touchent pas au reste de la molécule. Généralement, le traitement alcalin est effectué par action de l'ammoniac en milieu hydro-alcoolique à une température voisine de 20°C. Généralement, le traitement par un halogénure de zinc, de préférence l'iodure de zinc est effectué dans le méthanol à une température voisine de 20°C.

2) lorsque  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle est, de préférence un radical phényle, éventuellement substitué, ou bien  $R_3$  représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle et  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, ou bien  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, le produit de formule générale (II) est transformé en produit de formule générale :



dans laquelle Ar et  $G_1$  sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle ou d'un dérivé réactif de formule générale :



dans laquelle  $R_2$  est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste  $-O-R_2$  ou  $-O-CO-O-R_2$ , pour obtenir un produit de

formule générale (III) dans laquelle Ar, R<sub>1</sub> et G<sub>1</sub> sont définis comme précédemment, dont le radical G<sub>1</sub> est, si nécessaire, remplacé par un atome d'hydrogène.

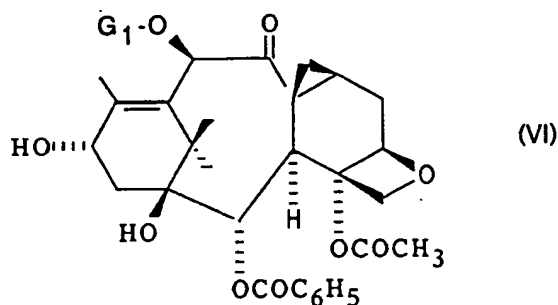
Les produits de formule générale (IV) peuvent être obtenus en traitant un produit de formule générale (II), dans laquelle Ar, R<sub>1</sub> et G<sub>1</sub> sont définis comme ci-dessus, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle, aralcoyle ou aryle, ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, par un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide formique) éventuellement dans un alcool contenant 1 à 3 atomes de carbone (méthanol éthanol, isopropanol) à une température comprise entre 0 et 50°C. De préférence, on utilise l'acide formique à une température voisine de 20°C.

L'acylation du produit de formule générale (IV) au moyen de chlorure de benzoyle ou d'un dérivé réactif de formule générale (V) est effectuée dans un solvant organique inerte choisi parmi les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle et les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou organique telle que la triéthylamine. La réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

Lorsque le radical G<sub>1</sub> représente un groupement protecteur, son remplacement par un atome d'hydrogène s'effectue dans les conditions décrites ci-dessus.

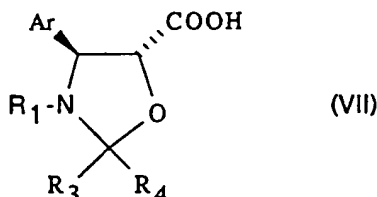
Les produits de formule générale (II) peuvent être obtenus selon l'une des méthodes suivantes :

1) par estérification du produit de formule générale :



dans laquelle G<sub>1</sub> est défini comme précédemment au moyen d'un acide de formule générale :





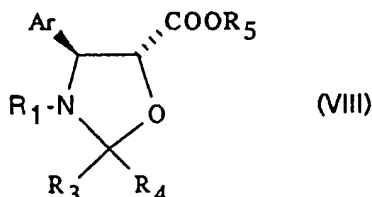
dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment, ou d'un dérivé de cet acide.

L'estérification au moyen d'un acide de formule générale (VII) peut être effectuée en présence d'un agent de condensation (carbodiimide, carbonate réactif) et d'un agent d'activation (aminopyridine) dans un solvant organique (éther, ester, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre -10 et 90°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (VII) sous forme d'anhydride en opérant en présence d'un agent d'activation (aminopyridine) dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 90°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (VII) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base (amine aliphatique tertiaire) en opérant dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 80°C.

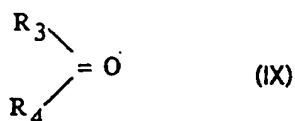
L'acide de formule générale (VII) peut être obtenu par saponification d'un ester de formule générale :



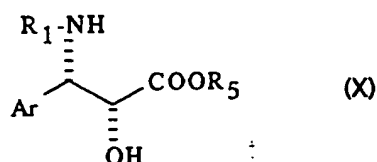
dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment et R<sub>5</sub> représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle.

Généralement, la saponification est effectuée au moyen d'une base minérale (hydroxyde, carbonate ou bicarbonate de métal alcalin) en milieu hydro-alcoolique (méthanol-eau) à une température comprise entre 10 et 40°C.

L'ester de formule générale (VIII) peut être obtenu par action d'un produit de formule générale :

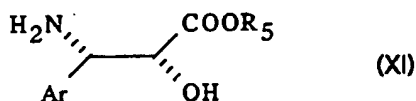


dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment sous forme d'un dialkyl-  
5 acétal ou d'un alkyléther d'énol, sur un ester de formule générale :



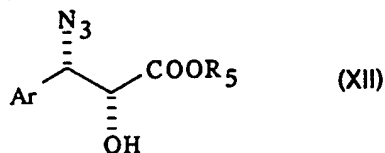
dans laquelle Ar, R<sub>1</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme précédemment en opérant dans un  
solvant organique inerte (hydrocarbure aromatique) en présence d'un acide fort miné-  
ral (acide sulfurique) ou organique (acide p.toluènesulfonique éventuellement sous  
10 forme de sel de pyridinium) à une température comprise entre 0°C et la température  
d'ébullition du mélange réactionnel.

L'ester de formule générale (X) peut être obtenu par action d'un produit de  
formule générale (V) sur un ester de formule générale :



15 dans laquelle Ar et R<sub>5</sub> sont définis comme précédemment, en opérant dans un solvant  
organique (ester, hydrocarbure aliphatique halogéné) en présence d'une base minérale  
ou organique à une température comprise entre 0 et 50°C.

Le produit de formule générale (XI) peut être obtenu par réduction d'un  
azoture de formule générale :



20 dans laquelle Ar et R<sub>5</sub> sont définis comme précédemment, au moyen d'hydrogène en  
présence d'un catalyseur tel que le palladium sur noir en opérant dans un solvant  
organique (ester).

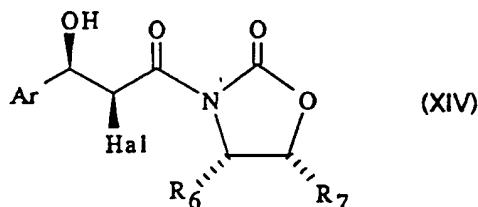
Le produit de formule générale (XII) peut être obtenu par action d'un azoture  
25 tel que l'azoture de triméthylsilyle en présence de chlorure de zinc ou azoture de

métal alcalin (sodium, potassium, lithium) en milieu hydro-organique (eau-tétrahydrofuranne) à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel sur un époxyde de formule générale :



- 5 dans laquelle Ar et R<sub>5</sub> sont définis comme précédemment, éventuellement préparé in situ.

L'époxyde de formule générale (XIII) peut être obtenu, éventuellement in situ, par déhydrohalogénéation d'un produit de formule générale :

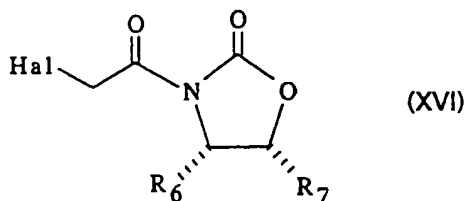


- 10 dans laquelle Ar est défini comme précédemment, Hal représente un atome d'halogène, de préférence un atome de brome, et R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle, l'un au moins étant un radical alcoyle ou un radical phényle, au moyen d'un alcoolate alcalin, éventuellement préparé in situ, dans un
- 15 solvant organique inerte tel que le tétrahydrofuranne à une température comprise entre -80 et 25°C.

Le produit de formule générale (XIV) peut être obtenu par action d'un aldéhyde de formule générale :



- 20 dans laquelle Ar est défini comme précédemment sur un halogénure de formule générale :

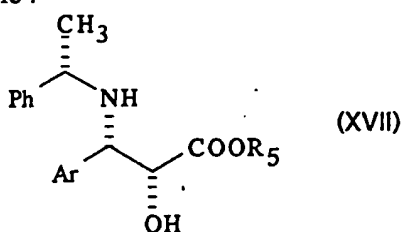


dans laquelle Hal, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme précédemment, préalablement anionisé.

Généralement, on opère dans un solvant organique inerte choisi parmi les éthers (éther éthylique) et les hydrocarbures aliphatiques halogénés (chlorure de méthylène) à une température comprise entre -80 et 25°C, en présence d'une amine tertiaire (triéthylamine) et d'un agent d'énolisation (triflate de di-n.butylbore).

- 5 Le produit de formule générale (XVI) peut être obtenu par action d'un halogénure d'un acide halogénoacétique, de préférence le bromure de l'acide bromoacétique, sur l'oxazolidinone correspondante.

Le produit de formule générale (XI) peut être obtenu par hydrogénolyse d'un produit de formule générale :



10

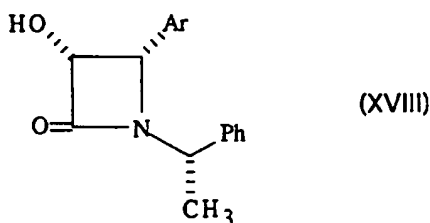
dans laquelle Ar et R<sub>5</sub> sont définis comme précédemment et Ph représente un radical phényle éventuellement substitué.

- Généralement, l'hydrogénolyse est effectuée au moyen d'hydrogène en présence de catalyseur. Plus particulièrement, on utilise comme catalyseur un palladium sur charbon contenant 1 à 10 % en poids de palladium ou le dihydroxyde de palladium à 20 % en poids de palladium.

- L'hydrogénolyse est effectuée dans un solvant organique ou dans un mélange de solvants organiques. Il est avantageux d'opérer dans l'acide acétique éventuellement associé à un alcool aliphatique contenant 1 à 4 atomes de carbone tel qu'un mélange acide acétique-méthanol à une température comprise entre 20 et 80°C.

- L'hydrogène nécessaire à l'hydrogénolyse peut aussi être fourni par un composé qui libère de l'hydrogène par réaction chimique ou par décomposition thermique (formiate d'ammonium). Il est avantageux d'opérer sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 50 bars.

- 25 Le produit de formule générale (XVII) peut être obtenu par hydrolyse ou alcoolyse d'un produit de formule générale :

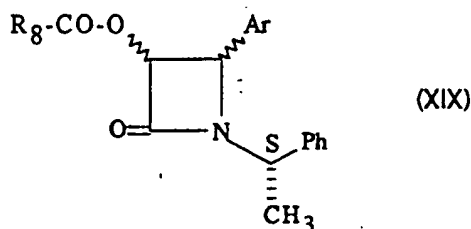


dans laquelle Ar et Ph sont définis comme précédemment.

Il est particulièrement avantageux d'effectuer une alcoolyse au moyen d'un alcool de formule  $R_5-OH$  dans laquelle  $R_5$  est défini comme précédemment en opérant en milieu acide.

- 5 De préférence, on effectue l'alcoolyse au moyen de méthanol en présence d'un acide minéral fort tel que l'acide chlorhydrique à une température voisine de la température de reflux du mélange réactionnel.

Le produit de formule générale (XVIII) peut être obtenu par saponification d'un ester de formule générale :



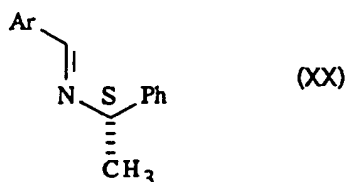
10

dans laquelle Ar et Ph sont définis comme précédemment et  $R_8$  représente un radical alcoyle, phénylcoyle ou phényle, suivie de la séparation du diastéréoisomère 3R,4S de formule générale (XVII) des autres diastéréoisomères.

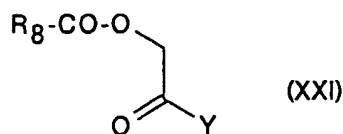
- 15 Généralement, la saponification est effectuée au moyen d'une base minérale ou organique telle que l'ammoniaque, la lithine, la soude ou la potasse dans un solvant convenable tel qu'un mélange méthanol-eau ou tétrahydrofurane-eau à une température comprise entre  $-10$  et  $20^\circ C$ .

La séparation du diastéréoisomère 3R,4S peut être effectuée par cristallisation sélective dans un solvant organique convenable tel que l'acétate d'éthyle.

- 20 Le produit de formule générale (XIX) peut être obtenu par cycloaddition d'une imine de formule générale :



dans laquelle Ar et Ph sont définis comme précédemment, sur un halogénure d'acide de formule générale :



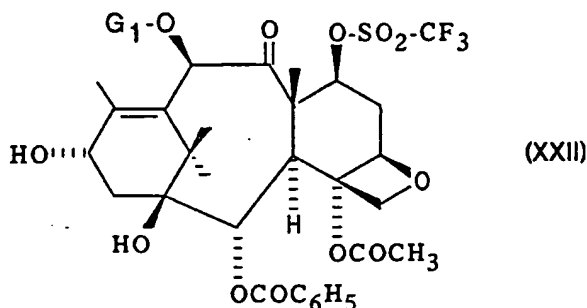
25

dans laquelle  $R_g$  est défini comme précédemment et Y représente un atome d'halogène tel qu'un atome de brome ou de chlore.

Généralement la réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C en présence d'une base choisie parmi les amines tertiaires aliphatiques (triéthylamine) ou la pyridine dans un solvant organique choisi parmi les hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés (chlorure de méthylène, chloroforme) et les hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylènes).

Le produit de formule générale (XX) peut être obtenu dans les conditions analogues à celles décrites par M. Furukawa et coll., Chem. Pharm. Bull., 25 (1), 181-184 (1977).

Le produit de formule générale (VI) peut être obtenu par action d'un halogénure de métal alcalin (iodure de sodium, fluorure de potassium) ou d'un azoture de métal alcalin (azoture de sodium) ou un sel d'ammonium quaternaire ou un phosphate de métal alcalin sur un dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :



dans laquelle  $G_1$  est défini comme précédemment.

Généralement la réaction est effectuée dans un solvant organique choisi parmi les éthers (tétrahydrofurane, diisopropyléther, méthyl t.butyléther) et les nitriles (acétonitrile) seul ou en mélange à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Le produit de formule (XXII) dans laquelle  $G_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle peut être obtenu par action d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique tel que l'anhydride ou le N-phényltrifluoro-méthanesulfonimide sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III, qui peuvent être extraites selon les méthodes connues à partir des feuilles d'ifs (*Taxus baccata*), suivi éventuellement de la protection en position 10, étant entendu que pour obtenir un produit de formule générale (XXII) dans laquelle  $G_1$  représente un radical alcoxyacétyle ou alcoyle, il est nécessaire de traiter préalablement la

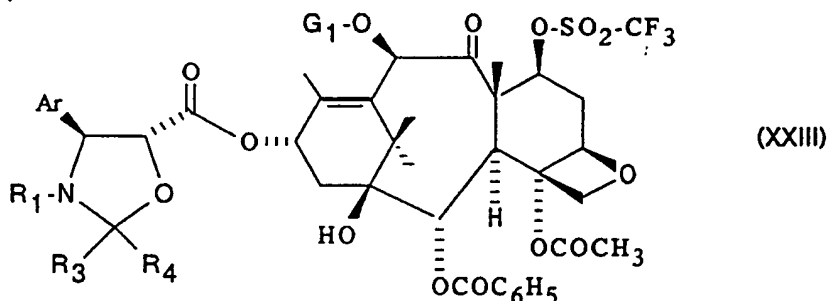
désacétyl-10 baccatine III protégée en -7, de préférence par un radical silylé, par un halogénure d'acide alcoxyacétique ou par un halogénure d'alcoyle.

Généralement, la réaction d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique s'effectue dans un solvant organique inerte (hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés, hydrocarbures aromatiques) en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire aliphatique (triéthylamine) ou la pyridine à une température comprise entre -50 et +20°C.

Généralement l'introduction d'un groupement alcoxyacétyle s'effectue en traitant la désacétyl-10 baccatine III protégée par un halogénure d'acide alcoxyacétique en opérant dans un solvant organique basique tel que la pyridine à une température voisine de 20°C.

Généralement l'introduction d'un radical alcoyle s'effectue en traitant la désacétyl-10 baccatine III protégée et métallée en -10, au moyen par exemple d'un hydrure alcalin (hydrure de sodium) ou d'un alcoylure métallique (butyllithium), par un halogénure d'alcoyle.

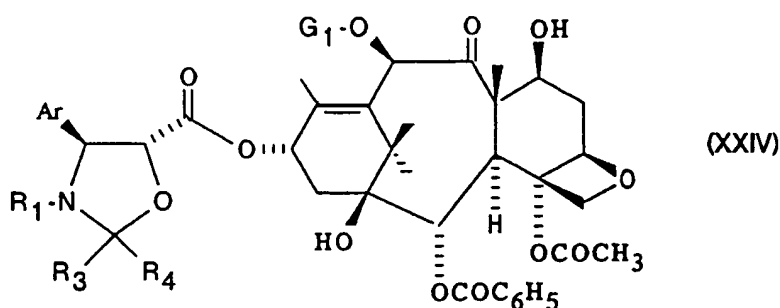
2) par action d'un halogénure de métal alcalin (iodure de sodium, fluorure de potassium) ou d'un azoture de métal alcalin (azoture de sodium) ou un sel d'ammonium quaternaire ou un phosphate de métal alcalin sur un produit de formule générale :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et G<sub>1</sub> sont définis comme précédemment.

Généralement, la réaction est effectuée dans un solvant organique choisi parmi les éthers (tétrahydrofurane, diisopropyléther, méthyl t.butyléther) et les nitriles (acétonitrile) seul ou en mélange à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

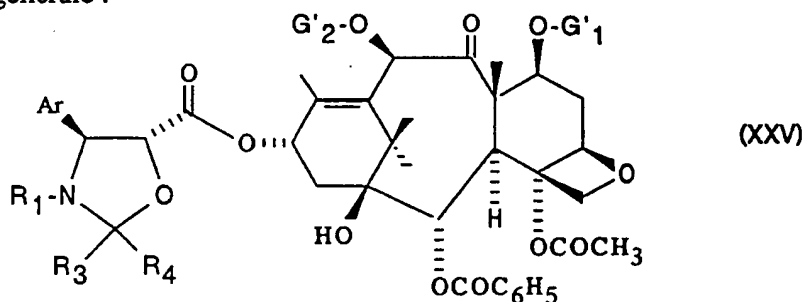
Le produit de formule générale (XXIII) peut être obtenu par action d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique tel que l'anhydride ou le N-phényl trifluorométhanesulfonimide sur un taxoïde de formule générale :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et G<sub>1</sub> sont définis comme précédemment.

Généralement, la réaction s'effectue dans un solvant organique inerte (hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés, hydrocarbures aromatiques) en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire aliphatique (triéthylamine) ou la pyridine à une température comprise entre -50 et +20°C.

Le taxoïde de formule générale (XXIV), dans laquelle G<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment, G'<sub>1</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy et G'<sub>2</sub> représente un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy par remplacement des groupements protecteurs G'<sub>1</sub> et éventuellement G'<sub>2</sub> par des atomes d'hydrogène.

Les radicaux G'<sub>1</sub> et G'<sub>2</sub>, lorsqu'ils représentent un groupement protecteur de la fonction hydroxy, sont de préférence des radicaux trichloro-2,2,2 éthoxycarbone, (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle ou des radicaux trialkylsilyles, dialkylarylsilyles, alkyldiarylsilyles ou triarylsilyles dans lesquels les parties alkyles contiennent 1 à 4 atomes de carbone et les parties aryles sont de préférence des radicaux phényles, G'<sub>2</sub> pouvant en outre représenter un radical alcoxyacétyle.

Lorsque G'<sub>1</sub> et G'<sub>2</sub> représentent un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbone ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle, le remplacement des groupements



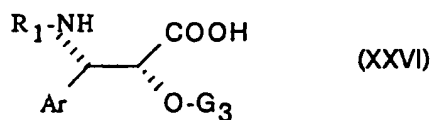
protecteurs par des atomes d'hydrogène est effectué par le zinc, éventuellement associé au cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 20 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre.

Lorsque G'<sub>1</sub> représente un radical silylé et G'<sub>2</sub> représente un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle, le remplacement du groupement protecteur G'<sub>1</sub> par un atome d'hydrogène peut s'effectuer au moyen, par exemple, d'acide chlorhydrique gazeux en solution éthanolique à une température voisine de 0°C, dans des conditions qui sont sans effet sur le reste de la molécule.

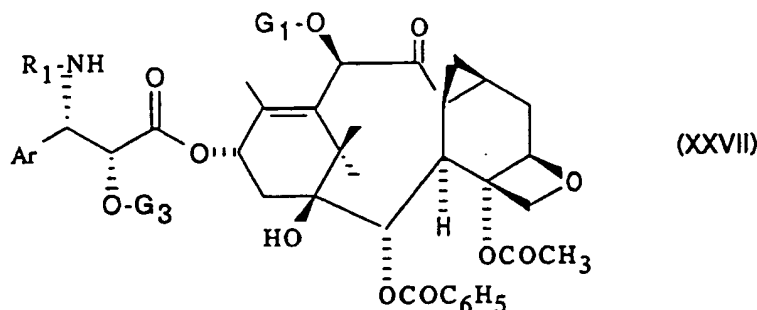
Lorsque G'<sub>2</sub> représente un radical alcoxyacétyle son remplacement éventuel par un atome d'hydrogène s'effectue par traitement en milieu alcalin ou par action d'un halogénure de zinc dans des conditions qui ne touchent pas au reste de la molécule. Généralement, le traitement alcalin est effectué par action de l'ammoniac en milieu hydro-alcoolique à une température voisine de 20°C. Généralement, le traitement par un halogénure de zinc, de préférence l'iodure de zinc est effectué dans le méthanol à une température voisine de 20°C.

Le produit de formule générale (XXV) peut être obtenu dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT/WO 9209589.

Les nouveaux dérivés de formule générale (I) peuvent aussi être obtenus par estérification d'un produit de formule générale (VI) au moyen d'un acide de formule générale :



dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme précédemment et G<sub>3</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy choisi parmi les radicaux méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, (β-triméthylsilyloxy)méthyle, tétrahydropyranyle, trichloro-2,2,2 éthoxyméthyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle ou CH<sub>2</sub>-Ph dans lequel Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou d'un dérivé activé de cet acide, pour obtenir un produit de formule générale :

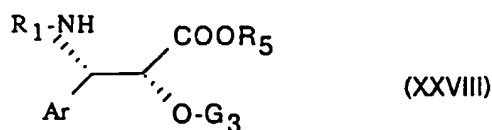


dans laquelle  $Ar$ ,  $R_1$ ,  $G_1$  et  $G_3$  sont définis comme précédemment, suivie du remplacement des groupements protecteurs  $G_1$  et  $G_3$  par des atomes d'hydrogène pour obtenir un produit de formule générale (I).

- 5 L'estérification peut être réalisée dans les conditions décrites précédemment pour l'estérification du produit de formule générale (VI) au moyen d'un acide de formule générale (VII).

- Le remplacement des groupements protecteurs  $G_1$  et  $G_3$  du produit de formule générale (XXVII) par un atome d'hydrogène est effectué par traitement par le
- 10 zinc, éventuellement associé au cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement
- 15 associé à du cuivre, lorsque  $G_1$  et  $G_3$  représentent un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyl. Le remplacement du groupement protecteur  $G_3$ , lorsqu'il représente un radical silylé ou un reste d'acétal, peut être effectué par traitement en milieu acide tel que par exemple l'acide chlorhydrique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de
- 20 carbone (méthanol, éthanol, propanol, isopropanol) ou l'acide fluorhydrique aqueux à une température comprise entre 0 et 40°C, lorsqu'il représente un reste d'acétal, le remplacement du groupement protecteur  $G_1$  étant ensuite effectué dans les conditions décrites ci-dessus. Lorsque  $G_3$  représente un groupement  $-CH_2-Ph$ , le remplacement de ce groupement protecteur par un atome d'hydrogène peut s'effectuer par hydro-
- 25 génolyse en présence d'un catalyseur.

L'acide de formule générale (XXVI) peut être obtenu par saponification d'un ester de formule générale :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub> et G<sub>3</sub> sont définis comme précédemment.

Généralement la saponification est effectuée au moyen d'une base minérale (hydroxyde, carbonate ou bicarbonate de métal alcalin) en milieu hydro-alcoolique (méthanol-eau) à une température comprise entre 10 et 40°C.

L'ester de formule générale (XXVIII) peut être obtenu selon les méthodes habituelles de préparation des éthers, et plus particulièrement selon les procédés décrits par J-N. DENIS et coll., J. Org. Chem., 51, 46-50 (1986), à partir d'un produit de formule générale (XI).

Les nouveaux produits de formule générale (I) obtenus par la mise en oeuvre des procédés selon l'invention peuvent être purifiés selon les méthodes connues telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les produits de formule générale (I) présentent des propriétés biologiques remarquables.

In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite de cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R. Acad. Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol et le Taxotère.

In vivo, les produits de formule générale (I) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides.

Les nouveaux produits ont des propriétés anti-tumorales et plus particulièrement une activité sur les tumeurs qui sont résistantes au Taxol® ou au Taxotère®. De telles tumeurs comprennent les tumeurs du colon qui ont une expression élevée du gène mdr 1 (gène de la multi-drug resistance). La multi-drug resistance est un terme habituel se rapportant à la résistance d'une tumeur à différents produits de structures et de mécanismes d'action différents. Les taxoïdes sont généralement connus pour être fortement reconnus par des tumeurs expérimentales telles que P388/DOX, une lignée cellulaire sélectionnée pour sa résistance à la doxorubicine (DOX) qui exprime mdr 1.

En particulier, il a été trouvé que les nouveaux produits de la présente invention comprenant les produits des exemples 1, 2 et 3 ont une multi-drug résistance meilleure que celle du Taxol® et du Taxotère®. De plus il a été trouvé de manière surprenante que le produit de l'exemple 3 a des propriétés de multi-drug  
5 résistance meilleure que celle des produits des exemples 1 et 2.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

### EXEMPLE 1

Une solution de 2,01 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20  
10 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 20 cm<sup>3</sup> d'acide formique est agitée pendant 4 heures à une température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. La meringue obtenue est dissoute dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et la solution obtenue est additionnée de  
15 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est séparée par décantation et extraite par 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 1,95 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 200 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 7 cm de diamètre en éluant avec un mélange  
20 dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes) en recueillant des fractions de 30 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 1,57 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$   
25 sous forme d'une meringue blanche.

A une solution de 400 mg d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 1 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, maintenue sous  
30 atmosphère d'argon, on ajoute 60 mg d'hydrogénocarbonate de sodium puis goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, une solution de 0,16 g de dicarbonate de di-tert-butyle dans 1 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La solution obtenue est agitée pendant 64 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée d'un mélange de 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et de 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 3 fois 2 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium,

- filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 317 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 30 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes) en recueillant des fractions
- 5 de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 161 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les
- 10 caractéristiques sont les suivantes :
- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = -17^\circ$  (c = 0,482 ; méthanol)
  - spectre de RMN du proton : (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; température de 323 K ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,21 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,28 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,34 [s, 9H : -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] ; de 1,30 à 1,50 (mt, 1H : -H 7) ; 1,80 et 2,36
  - 15 (2mt, 1H chacun : -CH<sub>2</sub>- du cyclopropane) ; 1,88 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 18) ; 2,13 [mt, 1H : -(CH)-H 6] ; 2,26 [dd, 1H, J = 15 et 8,5 : -(CH)-H 14] ; 2,35 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub>) ; de 2,35 à 2,50 [mt, 2H : -(CH)-H 14 et -(CH)-H 6] ; 3,21 (d, 1H, J = 4 : -OH 2') ; 4,08 [d, 1H, J = 8 : -(CH)-H 20] ; 4,16 (d, 1H, J = 7 : -H 3) ; 4,18 (s, 1H, -OH 10) ; 4,31 [d, 1H, J = 8 : -(CH)-H 20] ; 4,61 (dd, 1H, J = 4 et 2 : -H 2') ; 4,74 (d, 1H, J = 4 : -H
  - 20 5) ; 5,00 (s, 1H : -H 10) ; 5,26 (dd, 1H, J = 9 et 2 : -H 3') ; 5,33 (d, 1H, J = 9 : -NH 3') ; 5,69 (d, 1H, J = 7 : -H 2) ; 6,29 (d, 1H, J = 8,5 : -H 13) ; de 7,30 à 7,50 [mt, 5H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 3' (-H 2 à -H 6)] ; 7,51 [t, 2H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 3 et H 5)] ; 7,60 [t, 1H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 4)] ; 8,14 [d, 2H, J = 7,5 : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 2 et H 6)].

- Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-
- 25 (4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β méthylène-7β,8β oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 2,5 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1β,10β oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7β taxène-11 yle-13α dans
- 30 25 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile anhydre et 3 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 2,5 g d'azoture de sodium. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 2 heures sous agitation et sous atmosphère d'argon à une température voisine de 80°C, puis refroidi à une température voisine de 20°C et additionné de 30 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par
- 35 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur

sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 2,44 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie sur 300 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 8 cm de diamètre en éluant avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes) en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions 47 à 70 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 2,01 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 2,86 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 29 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 0,955 cm<sup>3</sup> de pyridine et 50 mg de tamis moléculaire 4Å activé en poudre. Le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de -35°C, additionné lentement de 0,85 cm<sup>3</sup> d'anhydride trifluorométhanesulfonique, agité à une température voisine de -5°C pendant 15 minutes et additionné de 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après filtration sur verre fritté garni de célite et rinçage du verre fritté par 3 fois 10 cm<sup>3</sup> d'un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), la phase aqueuse est séparée par décantation et extraite par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 3,87 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 400 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 10 cm de diamètre en éluant avec un gradient de dichlorométhane-acétate d'éthyle (de 97,5-2,5 à 90-10 en volumes) en recueillant des fractions de 80 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 3,0 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 24,35 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4  
5 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9  
bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans  
un mélange de 130 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et de 46,5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique est  
chauffée sous agitation et sous atmosphère d'argon jusqu'à une température voisine de  
60°C puis additionnée de 40 g de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est ensuite  
10 agité pendant 30 minutes à 60°C puis refroidi à une température voisine de 20°C et  
filtré sur verre fritté garni de célite. Le verre fritté est lavé par 100 cm<sup>3</sup> d'un mélange  
méthanol-dichlorométhane (20-80 en volumes) ; les filtrats sont réunis puis  
concentrés à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C.

Le résidu est additionné de 500 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase  
15 organique est lavée par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogène-  
carbonate de sodium puis par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Les phases aqueuses obtenues  
par décantation et réunies sont extraites par 2 fois 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les  
phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis  
concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 19,7 g d'une  
20 meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 800 g de silice (0,063-  
0,2 mm) contenus dans une colonne de 10 cm de diamètre en éluant avec un gradient  
dichlorométhane-méthanol (de 100-0 à 97-3 en volumes) en recueillant des fractions  
de 80 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et  
concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On  
25 obtient ainsi 16,53 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidine-  
carboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-  
1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-  
(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)  
30 carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  hydroxy-1 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé selon la  
méthode décrite dans la demande internationale PCT WO 9209589.

EXEMPLE 2

A une solution de 550 mg d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 17,5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, on ajoute 45

5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 45cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, puis goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, 0,096 cm<sup>3</sup> de chlorure de benzoyle. Le mélange obtenu est agité pendant 10 minutes à une température voisine de 20°C. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 2

10 fois 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 670 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 50 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange

15 méthanol-dichlorométhane (1-99 puis 2,5-97,5 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 610 mg d'une meringue blanche. Un échantillon de 300 mg est purifié par chromatographie préparative sur 12 plaques de silice en couche mince (Kieselgel 60F254, Merck ; épaisseur 0,25 mm) en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (3-97 en

20 volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes) puis évaporation des solvants sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 155,2 mg de benzoylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9

25 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{20} = -30,5^\circ$  (c = 0,491 ; méthanol)
- spectre de R.M.N. du proton : (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ;  $\delta$  en ppm, constantes de couplage J en Hz) : 1,27 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,30 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ;
- 30 1,40 (mt, 1H : -H 7) ; 1,62 et 2,25 (q et m, 1H chacun : CH<sub>2</sub> du cyclopropane) ; 1,85 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 18) ; 1,96 (s, 1H : -OH en 1) ; 2,05 et 2,48 (d et m, 1H chacun : -CH<sub>2</sub>- en 6) ; 2,24 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub> en 10) ; 2,28 et 2,50 (m, 1H chacun : -CH<sub>2</sub>- en 14) ;
- 2,45 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub> en 4) ; 3,52 (d, 1H : -OH en 2') ; 4,10 et 4,35 (d, 1H chacun : -CH<sub>2</sub>- en 20) ; 4,11 (d, 1H : -H 3) ; 4,77 (d large, 1H : -H 5) ; 4,82 (dd, 1H : -H 2') ;
- 35 5,70 (d, 1H : -H en 2) ; 5,84 (dd, 1H : -H 3') ; 6,30 (t large, 1H : -H 13) ; 6,36 (s,



1H : -H 10) ; 7,00 (d, 1H : -CONH-) ; de 7,35 à 8,30 (m, 15H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 3', -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> et NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

L'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé en opérant dans les conditions décrites dans l'exemple 1 pour la préparation de l'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$ . Ainsi, à partir de 1,6 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 1,14 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 peut être préparé dans les conditions décrites dans l'exemple 1 pour la préparation du tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$ . Ainsi, à partir de 2,2 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 1,62 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être dans les conditions décrites dans l'exemple 1 pour la préparation du tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 $\alpha$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7 $\beta$  nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$ . Ainsi, à partir de 2,4 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 2,46 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-

4 $\alpha$ ,10 $\beta$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) de diacétoxy-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$  oxo-9  
5 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé dans les conditions décrites dans la demande international PCT WO 9209589.

### EXEMPLE 3

A une solution de 550 mg d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthylène-  
10 7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 1 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 76 mg d'hydrogénocarbonate de sodium puis goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, une solution de 197 mg de dicarbonate de di-tert-butyle dans 1 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La solution obtenue est agitée pendant 15 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée d'un  
15 mélange de 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et de 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite par 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 780 mg d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 50 g de silice (0,063-  
20 0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (1-99 puis 2,5-97,5 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 660 mg d'une meringue blanche. Un échantillon de 300 mg est purifié par  
25 chromatographie préparative sur 12 plaques de silice en couche mince (Kieselgel 60F254, Merck ; épaisseur 0,25 mm) en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (4-96 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes) puis évaporation des solvants sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine  
30 de 40°C, on obtient 159,7 mg de tert-butoxycarbonyl-amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  oxo-9 nor-19 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche, dont les caractéristiques sont les suivantes :  
- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = -34^\circ$  (c = 0,564 ; méthanol)

- spectre de R.M.N. du proton : (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,28 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  16 ou 17) ; 1,30 [s, 9H :  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ] ; 1,38 (mt, 1H :  $-\text{H}$  7) ; 1,60 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  16 ou 17) ; 1,68 et 2,25 (t et m, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  du cyclopropane) ; 1,85 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  18) ; 2,10 et 2,45 (d et td, 1H chacun :  $-\text{CH}_2-$  en 6) ; 2,23 (s, 3H :  $-\text{COCH}_3$  en 10) ; 2,22 et 2,40 (m, 1H chacun :  $-\text{CH}_2-$  en 14) ; 2,40 (s, 3H :  $-\text{COCH}_3$  en 4) ; 3,28 (d, 1H :  $-\text{OH}$  en 2') ; 4,05 et 4,22 (d, 1H chacun :  $-\text{CH}_2-$  en 20) ; 4,10 (d, 1H :  $-\text{H}$  3) ; 4,62 (s large, 1H :  $-\text{H}$  2') ; 4,73 (d, 1H :  $-\text{H}$  5) ; 5,29 (d large, 1H :  $-\text{H}$  3') ; 5,37 (d, 1H :  $-\text{CONH}$ ) ; 5,67 (d, 1H :  $-\text{H}$  en 2) ; 6,28 (t large, 1H :  $-\text{H}$  13) ; 6,33 (s, 1H :  $-\text{H}$  10) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 5H :  $-\text{C}_6\text{H}_5$  en 3') ; 7,51 [t, 2H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  3 et  $-\text{H}$  5)] ; 7,61 [t, 1H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  4)] ; 8,17 [d, 2H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  2 et  $-\text{H}$  6)],

#### EXEMPLE 4

A une solution de 100 mg de désacétyl-10 baccatine III dans un mélange de 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurana et de 0,05 cm<sup>3</sup> de pyridine, refroidie à une température voisine de -78°C et maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, goutte à goutte, 0,09 cm<sup>3</sup> d'anhydride trifluorométhane-sulfonique. On laisse la température remonter lentement à une température voisine de 0°C en une heure environ, puis jusqu'à une température voisine de 20°C en une heure environ. Aorès 2 heures à une température voisine de 20°C, on ajoute 200 mg d'iodure de tétrabutylammonium, puis la solution est chauffée à la température d'ébullition du solvant pendant 15 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle puis 1 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 116 mg d'huile jaune qui est purifiée par chromatographie à pression atmosphérique sur 30 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane avec un gradient d'élution de 0-100 à 80-20 en volumes. Les fractions contenant le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 10,3 mg de désacétyl-10 méthylène-7 $\beta$ ,8 $\beta$  nor-19 baccatine III sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton : (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  enppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,14 (s, 3H :  $-\text{CH}_3$  en 16 ou 17) ; 1,42 (mt, 1H :  $-\text{H}$  en 7) ; 1,76 et 2,31 (t et m, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  du cyclopropane) ; 2,07 (s, 3H :  $-\text{CH}_3-$  en 18) ;

2,15 et 2,50 (d, large et td, 1H chacun :  $-\text{CH}_2$  en 6) ; 2,30 (s, 3H :  $-\text{COCH}_3$  en 4) ;  
 2,28 et 2,35 (m, 1H chacun :  $-\text{CH}_2$  en 14) ; 4,11 et 4,37 (d, 1H chacun :  $-\text{CH}_2$  en  
 20) ; 4,28 (d, 1H :  $-\text{H}$  en 3) ; 4,79 (d, 1H :  $-\text{H}$  en 5) ; 4,88 (t large, 1H :  $-\text{H}$  en 13) ;  
 5,09 (s, 1H :  $-\text{H}$  en 10) ; 5,66 (d, 1H :  $-\text{H}$  en 2) ; 7,51 [t, 2H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  en 3 et  
 5)] ; 7,61 [t, 1H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  en 4)] ; 8,17 [d, 2H :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  ( $-\text{H}$  en 2 et 6)].

- spectre de R.M.N. du  $^{13}\text{C}$  : (100 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm ; non découplé ; s =  
 singulet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet) ; 15 (q, C18) ; 16,5 (t, C19) ; 20 et  
 27 (q, C16 et C17) ; 22,5 (q,  $-\text{COCH}_3$ ) ; 26,5 (t, C6) ; 33 (d, C7) ; 35 (s, C8) ; 39 (d,  
 C3) ; 39,5 (t, C14) ; 43 (s, C15) ; 68 (d, C13) ; 76 (t, C20) ; 76,2 (d, C10) ; 79,5 (s,  
 10 C1) ; 80 (s, C4) ; 81 (d, C2) ; 85 (d, C5) ; 129 (d, C2 :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ) ; 130 (s, C1 de  
 $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ) ; 130,5 (d, C3 de  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ) ; 134 (d, C4 de  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ) ; 136 (s,  
 C11) ; 143 (s, C12) ; 168 (s,  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ) ; 171 (s,  $-\text{COCH}_3$ ) ; 210 (s, C9).

Les nouveaux produits de formule générale (I) manifestent une activité  
 inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des  
 15 propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions  
 pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions  
 pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou  
 non malignes de divers tissus et/ou organes, comprenant, de manière non limitative,  
 les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les  
 20 organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou  
 sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou  
 adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les  
 tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon,  
 de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome,  
 25 le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin,  
 les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques,  
 les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon  
 l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les  
 produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition  
 30 ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions  
 pathologiques.

Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon  
 différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est  
 la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les

administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en une quantité  
5 suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de  
10 solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants.

Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

15 Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une  
20 solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérilisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

25 Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont  
30 préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des  
35 modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de

manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons ( $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$ ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote  
5 comme la mechloretamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomustine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de  
10 purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les  
15 complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées tel que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes comme la prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de  
20 méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthinylestradiol, les antioestrogène comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse  
25 thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré.  
30 Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois  
35 par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade

considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

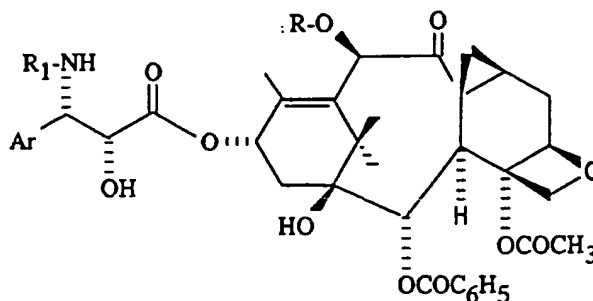
#### EXEMPLE

On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm<sup>3</sup> d'Emulphor EL 620 et 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique.

La composition est administrée par perfusion pendant 1 heure par introduction dans du soluté physiologique.

REVENDICATIONS

1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



dans laquelle

- 5 R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle, R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle, et Ar représente un radical aryle.

- 10 2 - Nouveaux dérivés selon la revendication 1 pour lesquels :

R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle, R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO dans lequel R<sub>2</sub> représente :

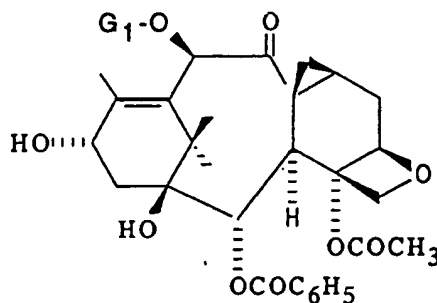
- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy
- 20 contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle
- 25 contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,



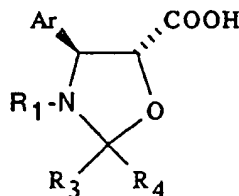
- ou un radical phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,
  - ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 5 ou 6
- 5 chaînons éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et
- 10 Ar représente un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino,
- 15 alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoyl-carbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles, ou bien Ar
- 20 représente un radical hétérocyclique aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à
- 25 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4
- 30 atomes de carbone, arylcarbonyle dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

3 - Nouveaux dérivés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyl, alcoxyacétyl ou alcoyle, R<sub>1</sub> représente un radical benzoyl ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical t.butyle et Ar représente un radical phényle.

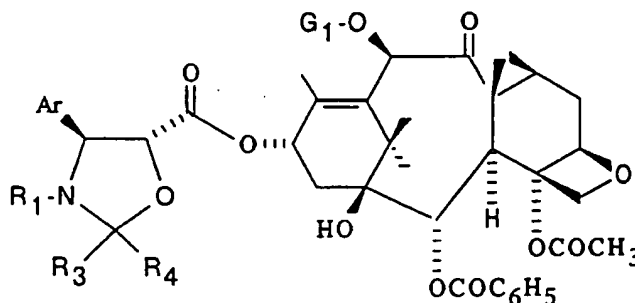
- 5 4 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :



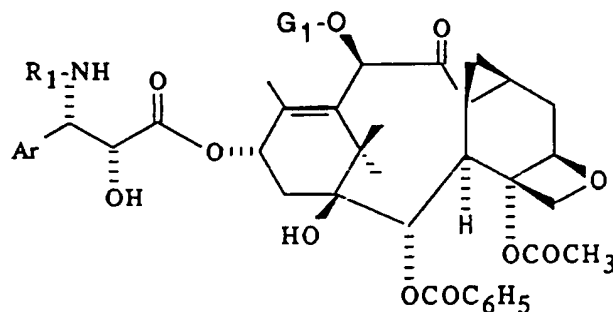
- dans laquelle G<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyl, alcoxyacétyl ou alcoyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, au  
10 moyen d'un acide de formule générale :



- dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical aryle éventuellement substitué et R<sub>4</sub> représente un atome  
15 d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle Ar, R et R<sub>1</sub> sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et G<sub>1</sub> sont définis comme ci-dessus, que l'on traite en milieu acide pour obtenir un produit de formule générale :



- 5 dans laquelle Ar, R<sub>1</sub> et G<sub>1</sub> sont définis comme ci-dessus, puis remplace éventuellement le groupement protecteur G<sub>1</sub> par un atome d'hydrogène et isole le produit obtenu.

5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen de l'acide libre en opérant en présence d'un agent de  
10 condensation choisi parmi les carbodiimides et les carbonates réactifs et d'un agent d'activation choisi parmi les aminopyridines dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 90°C.

15 6 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification au moyen de l'anhydride est effectué en présence d'un agent d'activation choisi parmi les aminopyridines dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les esters, les cétones, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre 0 et  
20 90°C.

7 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un halogénure ou d'un anhydride avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en opérant en présence d'une base choisie  
25 parmi les amines aliphatiques tertiaires dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les esters, les cétones, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les

hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre 0 et 80°C.

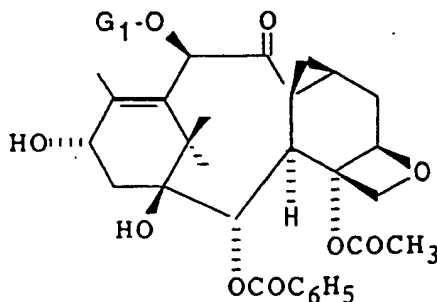
8 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que le traitement acide est effectué au moyen d'un acide minéral ou organique dans un solvant organique à une température comprise entre -10 et 60°C.

9 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'acide est choisi parmi les acides chlorhydrique, sulfurique, acétique, méthanesulfonique, trifluorométhanesulfonique et p.toluènesulfonique utilisés seuls ou en mélange.

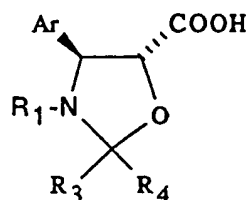
10 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques et les nitriles.

11 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que le remplacement par un atome d'hydrogène du groupement protecteur  $G_1$ , lorsqu'il représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyl est effectué par traitement par le zinc, éventuellement associé au cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre, et, lorsqu'il représente un radical alcoxyacétyle, par traitement en milieu alcalin au moyen d'ammoniac en milieu hydro-alcoolique à une température voisine de 20°C ou par traitement par un halogénure de zinc dans le méthanol à une température voisine de 20°C.

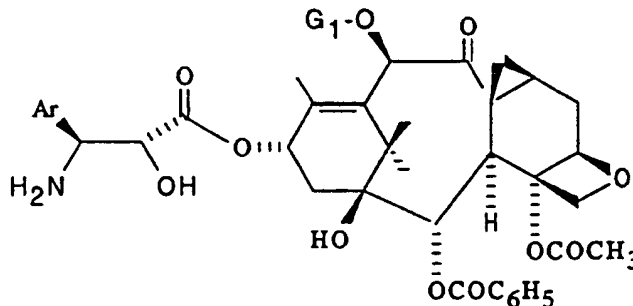
12 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :



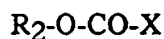
dans laquelle  $G_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy au moyen d'un acide de formule générale :



- 5 dans laquelle Ar et  $R_1$  sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou un radical aryle, ou bien  $R_3$  représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle et  $R_4$
- 10 représente un atome d'hydrogène, ou bien  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, pour obtenir après traitement en milieu acide un produit de formule générale :



- dans laquelle Ar est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et  $G_1$  est
- 15 défini comme ci-dessus, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle ou d'un dérivé réactif de formule générale :



- dans laquelle  $R_2$  est défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et X
- 20 représente un atome d'halogène ou un reste- $O-R_2$  ou  $-O-CO-O-R_2$ , puis remplace, si nécessaire, le groupement protecteur  $G_1$  par un atome d'hydrogène, et isole le produit obtenu.

13 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen de l'acide libre en opérant en présence d'un agent de condensation choisi parmi les carbodiimides et les carbonates réactifs et d'un agent d'activation choisi parmi les aminopyridines dans un solvant organique choisi parmi  
5 les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 90°C.

14 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que l'estérification au moyen de l'anhydride est effectué en présence d'un agent d'activation choisi parmi  
10 les aminopyridines dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les esters, les cétones, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre 0 et 90°C.

15 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un halogénure ou d'un anhydride avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en opérant en présence d'une base choisie parmi les amines aliphatiques tertiaires dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les esters, les cétones, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une  
20 température comprise entre 0 et 80°C.

16 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que le traitement acide est effectué au moyen d'un acide minéral ou organique dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 50°C.

17 - Procédé selon la revendication 16 caractérisé en ce que l'acide est  
25 choisi parmi les acides chlorhydrique, sulfurique et formique.

18 - Procédé selon la revendication 16 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les alcools contenant 1 à 3 atomes de carbone.

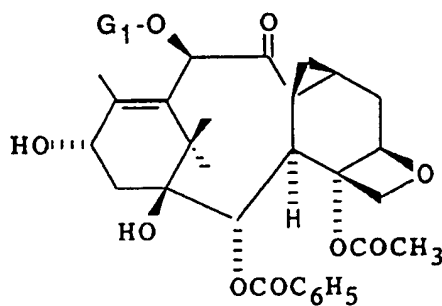
19 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que l'acylation est effectuée dans un solvant organique inerte en présence d'une base minérale ou  
30 organique.

20 - Procédé selon la revendication 19 caractérisé en ce que le solvant organique inerte est choisi parmi les esters et les hydrocarbures aliphatiques halogénés.

21 - Procédé selon l'une des revendications 18, 19 ou 20 caractérisé en ce que l'on opère à une température comprise entre 0 et 50°C.

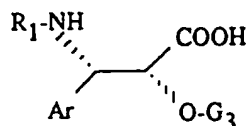
22 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que le remplacement par un atome d'hydrogène du groupement protecteur  $G_1$ , lorsqu'il représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbone ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyl est effectué par traitement par le zinc, éventuellement associé au cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre, ou, lorsqu'il représente un radical alcoxyacétyle, par traitement en milieu alcalin au moyen d'ammoniac en milieu hydro-alcoolique à une température voisine de 20°C ou par traitement par un halogénure de zinc dans le méthanol à une température voisine de 20°C.

23 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :

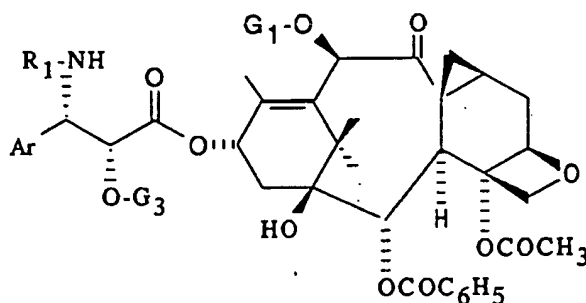


dans laquelle  $G_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, au moyen d'un acide de formule générale :

38



dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3 et G<sub>3</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou d'un dérivé activé de cet acide, pour obtenir un produit de formule générale :



5

dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> et G<sub>3</sub> sont définis comme précédemment, dont on remplace les groupements protecteurs G<sub>3</sub> et éventuellement G<sub>1</sub> par un atome d'hydrogène, et isole le produit obtenu.

- 24 - Procédé selon la revendication 23 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen de l'acide libre en opérant en présence d'un agent de condensation choisi parmi les carbodiimides et les carbonates réactifs et d'un agent d'activation choisi parmi les aminopyridines dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 90°C.

- 25 - Procédé selon la revendication 23 caractérisé en ce que l'estérification au moyen de l'anhydride est effectué en présence d'un agent d'activation choisi parmi les aminopyridines dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les esters, les cétones, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre 0 et 90°C.

- 26 - Procédé selon la revendication 23 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un halogénure ou d'un anhydride avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en opérant en présence d'une base

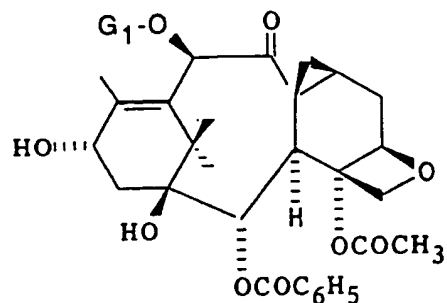


choisie parmi les amines aliphatiques tertiaires dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les esters, les cétones, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre 0 et 80°C.

- 5            27 - Procédé selon la revendication 23 caractérisé en ce que le remplacement des groupements protecteurs G<sub>1</sub> et G<sub>3</sub> par des atomes d'hydrogène est effectué par traitement par le zinc, éventuellement associé au cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un
- 10            acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre, lorsque G<sub>1</sub> et G<sub>3</sub> représentent
- 15            un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyl, ou par traitement en milieu acide tel que par exemple l'acide chlorhydrique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone (méthanol, éthanol, propanol, isopropanol) ou l'acide fluorhydrique aqueux à une température comprise entre 0 et 40°C lorsque G<sub>3</sub> représente radical silylé ou un reste d'acétal, suivi du remplacement du groupement protecteur G<sub>1</sub> par traitement
- 20            par le zinc, éventuellement associé au cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre ou, lorsque G<sub>1</sub> représente un radical
- 25            alcoxyacétyl, par traitement en milieu alcalin au moyen d'ammoniac en milieu hydro-alcoolique à une température voisine de 20°C ou par traitement par un halogénure de zinc dans le méthanol à une température voisine de 20°C.

- 28 - Procédé selon la revendication 23 caractérisé en ce que, lorsque G<sub>3</sub> représente un radical -CH<sub>2</sub>-Ph, le remplacement du groupement par un atome
- 30            d'hydrogène est effectué par hydrogénolyse, après avoir remplacé le groupement protecteur G<sub>1</sub> dans les conditions de la revendication 27.

29 - Nouveau taxoïde de formule générale :



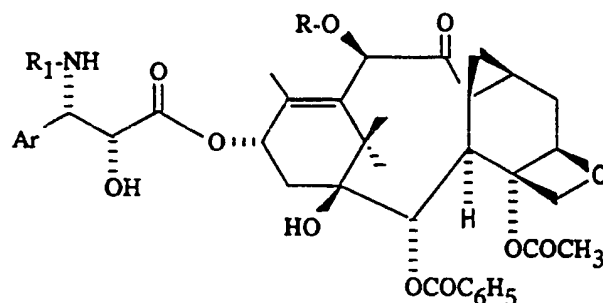
dans laquelle  $G_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy.

- 5            30 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 en association avec un ou plusieurs produits pharmaceutiquement acceptables qu'ils soient inertes ou physiologiquement actifs.

## REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau International le 16 Mars 1994 (16.03.94);  
revendications 4-7, 33 et 34 ajoutées;  
revendications 4-28, 29 et 30 inchangées mais renumérotées 8-32, 35 et 36;  
autres revendications inchangées (12 pages)]

## 1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



dans laquelle

- 5 R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle,  
R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente  
un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle,  
phényle ou hétérocyclyle, et  
Ar représente un radical aryle.

## 10 2 - Nouveaux dérivés selon la revendication 1 pour lesquels :

R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle,  
R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO dans lequel R<sub>2</sub>  
représente :

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone,  
15 alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de  
carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4  
à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces  
radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques  
ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy  
20 contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle  
contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1  
(éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de  
carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes  
de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle  
25 contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoxycarboxyle  
dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,
  - ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et
- 10 Ar représente un radical phényle ou a- ou b-naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino,
- 15 dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoyl-carbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou a- ou b-naphtyles, ou bien Ar représente un radical
- 20 hétérocyclique aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de
- 25 carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyle dont la partie
- 30 aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

- 3 - Nouveaux dérivés selon la revendication 1 pour lesquels R représente un
- 35 atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxycétyle ou alcoyle, R<sub>1</sub> représente un

radical benzoyle ou un radical  $R_2-O-CO-$  dans lequel  $R_2$  représente un radical t.butyle et Ar représente un radical phényle.

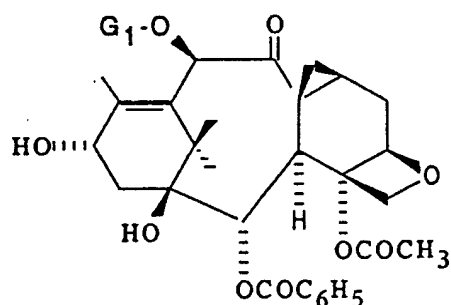
4 - Nouveau dérivé selon la revendication 1 pour lequel R représente un radical acétyle,  $R_1$  représente un radical  $R_2-O-CO-$  dans lequel  $R_2$  représente un radical t.butyle et Ar représente un radical phényle.

5 - Nouveau dérivé selon la revendication 1 pour lequel R représente un radical acétyle,  $R_1$  représente un radical benzoyle et Ar représente un radical phényle.

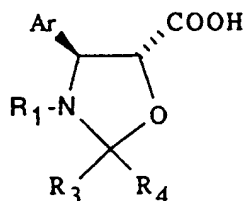
6 - Nouveau dérivé selon la revendication 1 pour lequel R représente un atome d'hydrogène,  $R_1$  représente un radical  $R_2-O-CO-$  dans lequel  $R_2$  représente un radical t.butyle et Ar représente un radical phényle.

7 - Nouveau dérivé selon la revendication 1 pour lequel R représente un atome d'hydrogène,  $R_1$  représente un radical benzoyle et Ar représente un radical phényle.

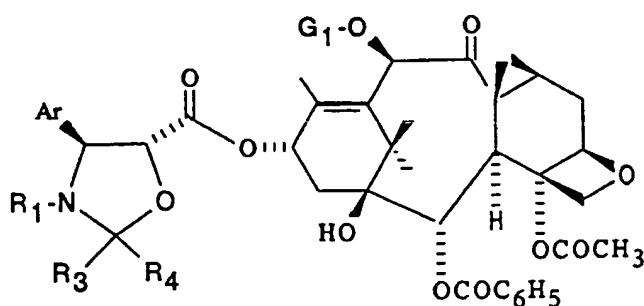
8 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :



dans laquelle  $G_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, au moyen d'un acide de formule générale :

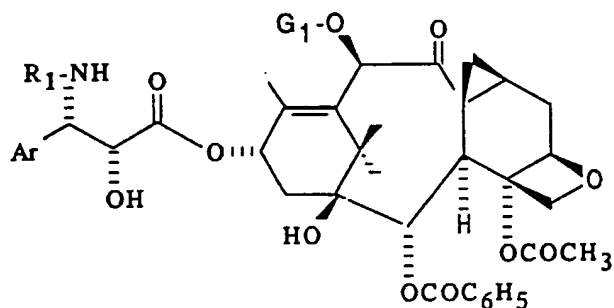


dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 7, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical aryle éventuellement substitué et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule générale :



5

dans laquelle Ar, R et R<sub>1</sub> sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 7, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et G<sub>1</sub> sont définis comme ci-dessus, que l'on traite en milieu acide pour obtenir un produit de formule générale :



- 10 dans laquelle Ar, R<sub>1</sub> et G<sub>1</sub> sont définis comme ci-dessus, puis remplace éventuellement le groupement protecteur G<sub>1</sub> par un atome d'hydrogène et isole le produit obtenu.

9 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen de l'acide libre en opérant en présence d'un agent de condensation choisi parmi les carbodiimides et les carbonates réactifs et d'un agent d'activation choisi parmi les aminopyridines dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 90°C.

10 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'estérification au moyen de l'anhydride est effectué en présence d'un agent d'activation choisi parmi les aminopyridines dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les esters, les cétones, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre 0 et 90°C.

11 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un halogénure ou d'un anhydride avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en opérant en présence d'une base choisie parmi les amines aliphatiques tertiaires dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les esters, les cétones, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre 0 et 80°C.

12 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que le traitement acide est effectué au moyen d'un acide minéral ou organique dans un solvant organique à une température comprise entre -10 et 60°C.

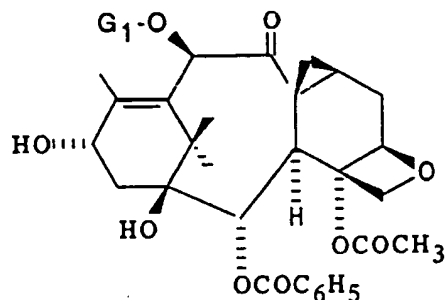
13 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que l'acide est choisi parmi les acides chlorhydrique, sulfurique, acétique, méthanesulfonique, trifluoro-méthanesulfonique et p.toluènesulfonique utilisés seuls ou en mélange.

14 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques et les nitriles.

15 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que le remplacement par un atome d'hydrogène du groupement protecteur G<sub>1</sub>, lorsqu'il représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyl est effectué par traitement par le zinc, éventuellement associé au cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre, et, lorsqu'il représente un radical alcoxyacétyl, par traitement en milieu alcalin au moyen d'ammoniac en

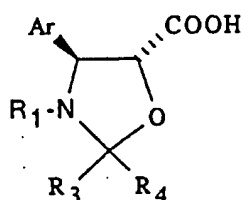
milieu hydro-alcoolique à une température voisine de 20°C ou par traitement par un halogénure de zinc dans le méthanol à une température voisine de 20°C.

16 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :



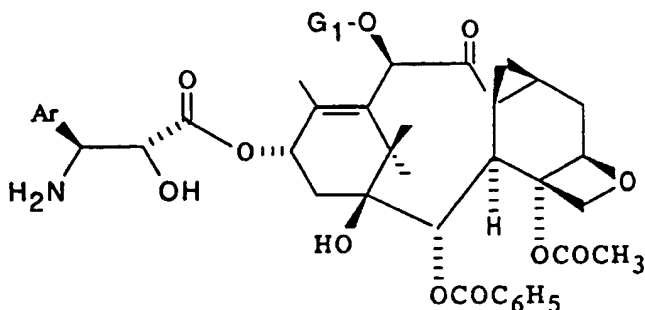
5

dans laquelle G<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy au moyen d'un acide de formule générale :



- 10 dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 7 et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou un radical aryle, ou bien R<sub>3</sub> représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle et R<sub>4</sub>
- 15 représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, pour obtenir après traitement en milieu acide un produit de formule générale :





dans laquelle Ar est défini comme dans l'une des revendications 1 à 7 et G<sub>1</sub> est défini comme ci-dessus, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle ou d'un dérivé réactif de formule générale :



dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme dans l'une des revendications 1 à 7 et X représente un atome d'halogène ou un reste-O-R<sub>2</sub> ou -O-CO-O-R<sub>2</sub>, puis remplace, si nécessaire, le groupement protecteur G<sub>1</sub> par un atome d'hydrogène, et isole le produit obtenu.

10 17 - Procédé selon la revendication 16 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen de l'acide libre en opérant en présence d'un agent de condensation choisi parmi les carbodiimides et les carbonates réactifs et d'un agent d'activation choisi parmi les aminopyridines dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une  
15 température comprise entre -10 et 90°C.

18 - Procédé selon la revendication 16 caractérisé en ce que l'estérification au moyen de l'anhydride est effectué en présence d'un agent d'activation choisi parmi les aminopyridines dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les esters, les cétones, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques  
20 halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre 0 et 90°C.

19 - Procédé selon la revendication 16 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un halogénure ou d'un anhydride avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en opérant en présence d'une base  
25 choisie parmi les amines aliphatiques tertiaires dans un solvant organique choisi

parmi les éthers, les esters, les cétones, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre 0 et 80°C.

20 - Procédé selon la revendication 16 caractérisé en ce que le traitement  
5 acide est effectué au moyen d'un acide minéral ou organique dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 50°C.

21 - Procédé selon la revendication 20 caractérisé en ce que l'acide est choisi parmi les acides chlorhydrique, sulfurique et formique.

22 - Procédé selon la revendication 20 caractérisé en ce que le solvant est  
10 choisi parmi les alcools contenant 1 à 3 atomes de carbone.

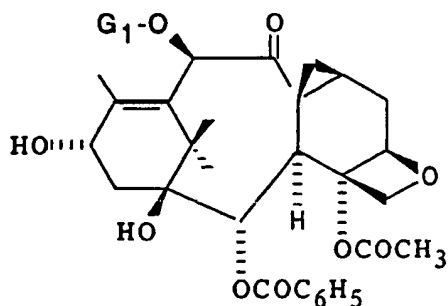
23 - Procédé selon la revendication 16 caractérisé en ce que l'acylation est effectuée dans un solvant organique inerte en présence d'une base minérale ou organique.

24 - Procédé selon la revendication 23 caractérisé en ce que le solvant  
15 organique inerte est choisi parmi les esters et les hydrocarbures aliphatiques halogénés.

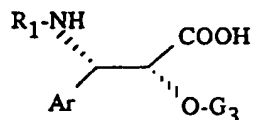
25- Procédé selon l'une des revendications 22,23 ou 24 caractérisé en ce que l'on opère à une température comprise entre 0 et 50°C.

26 - Procédé selon la revendication 16 caractérisé en ce que le  
20 remplacement par un atome d'hydrogène du groupement protecteur G<sub>1</sub>, lorsqu'il représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle est effectué par traitement par le zinc, éventuellement associé au cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide  
25 acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre, ou, lorsqu'il représente un radical alcoxyacétyle, par traitement en milieu alcalin au moyen d'ammoniac en milieu hydro-alcoolique à une température voisine de 20°C ou par  
30 traitement par un halogénure de zinc dans le méthanol à une température voisine de 20°C.

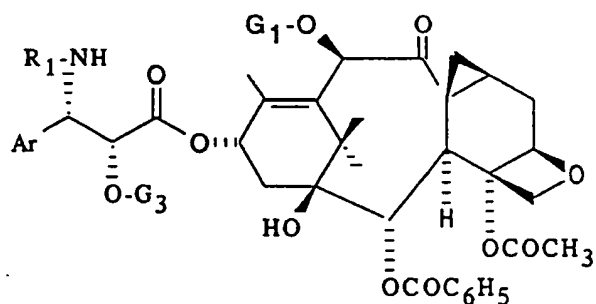
27 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que l'on estérifie un produit de formule générale :



5 dans laquelle G<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, au moyen d'un acide de formule générale :



10 dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 7 et G<sub>3</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou d'un dérivé activé de cet acide, pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> et G<sub>3</sub> sont définis comme précédemment, dont on remplace les groupements protecteurs G<sub>3</sub> et éventuellement G<sub>1</sub> par un atome d'hydrogène, et isole le produit obtenu.

15 28 - Procédé selon la revendication 27 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen de l'acide libre en opérant en présence d'un agent de condensation choisi parmi les carbodiimides et les carbonates réactifs et d'un agent d'activation choisi parmi les aminopyridines dans un solvant organique choisi parmi

les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 90°C.

29 - Procédé selon la revendication 27 caractérisé en ce que l'estérification  
5 au moyen de l'anhydride est effectué en présence d'un agent d'activation choisi parmi les aminopyridines dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les esters, les cétones, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre 0 et 90°C.

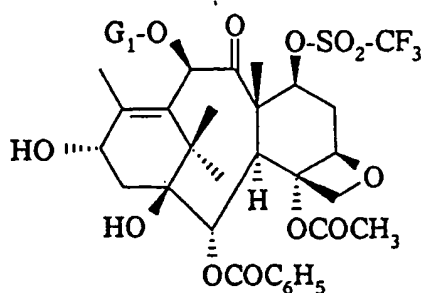
10 30 - Procédé selon la revendication 27 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un halogénure ou d'un anhydride avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en opérant en présence d'une base choisie parmi les amines aliphatiques tertiaires dans un solvant organique choisi  
15 parmi les éthers, les esters, les cétones, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre 0 et 80°C.

31 - Procédé selon la revendication 27 caractérisé en ce que le remplacement des groupements protecteurs G<sub>1</sub> et G<sub>3</sub> par des atomes d'hydrogène est  
20 effectué par traitement par le zinc, éventuellement associé au cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre, lorsque G<sub>1</sub> et G<sub>3</sub> représentent  
25 un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyl, ou par traitement en milieu acide tel que par exemple l'acide chlorhydrique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone (méthanol, éthanol, propanol, isopropanol) ou l'acide fluorhydrique aqueux à une température comprise entre 0 et 40°C lorsque G<sub>3</sub> représente radical silylé ou  
30 un reste d'acétal, suivi du remplacement du groupement protecteur G<sub>1</sub> par traitement par le zinc, éventuellement associé au cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool

aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre ou, lorsque  $G_1$  représente un radical alcoxyacétyle, par traitement en milieu alcalin au moyen d'ammoniac en milieu  
 5 hydro-alcoolique à une température voisine de 20°C ou par traitement par un halogénure de zinc dans le méthanol à une température voisine de 20°C.

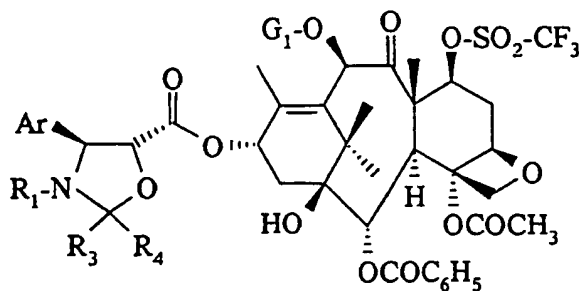
32 - Procédé selon la revendication 27 caractérisé en ce que, lorsque  $G_3$  représente un radical  $-\text{CH}_2\text{-Ph}$ , le remplacement du groupement par un atome d'hydrogène est effectué par hydrogénolyse, après avoir remplacé le groupement  
 10 protecteur  $G_1$  dans les conditions de la revendication 31.

33 - Nouveau taxoïde de formule générale :



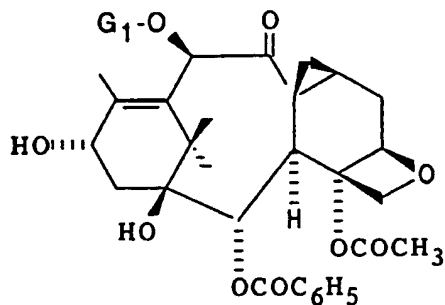
dans laquelle  $G_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy.

15 34 - Nouveau taxoïde de formule générale :



dans laquelle  $G_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy,  $\text{Ar}$  et  $\text{R}_1$  sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 7 et  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  sont définis comme  
 20 dans l'une des revendications 8 ou 16.

35 - Nouveau taxoïde de formule générale :



dans laquelle  $G_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy.

- 5            36 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon l'une des revendications 1 à 7 en association avec un ou plusieurs produits pharmaceutiquement acceptables qu'ils soient inertes ou physiologiquement actifs.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No

PCT/FR 93/01201

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 5 C07D305/14 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 34 , 1991 , WASHINGTON US pages 992 - 998 F. GUERITTE-VOEGELEIN ET AL. 'RELATIONSHIP BETWEEN THE STRUCTURE OF TAXOL ANALOGUES AND THEIR ANTIMITOTIC ACTIVITY.' see page 992 - page 994 -----	1,30

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 February 1994

Date of mailing of the international search report

28. 02. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demr Internationale No

PCT/FR 93/01201

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 5 C07D305/14 A61K31/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 34 , 1991 , WASHINGTON US pages 992 - 998 F. GUERITTE-VOEGELEIN ET AL. 'RELATIONSHIP BETWEEN THE STRUCTURE OF TAXOL ANALOGUES AND THEIR ANTIMITOTIC ACTIVITY.' voir page 992 - page 994 -----	1,30

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- 'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- 'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- 'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- '&' document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 Février 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28. 02. 94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**